

明 細 書

アズレン糖導体及びその塩

技術分野

本発明は、特定の一般式で示されるアズレン糖導体及びその塩に関する。さらに詳しくは、医薬、特に、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤として、例えば、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患、及び肥満を含む各種糖尿病関連疾患の治療、並びにこれらの予防に有効なアズレン糖導体及びその塩に関する。

背景技術

近年、高血糖を速やかに正常化し、同時に体内のエネルギーバランスを改善する抗糖尿病薬として、腸管及び腎臓での糖再吸収を行う Na^+ -グルコース共輸送体（SGLT）を阻害する薬剤（ Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤）が求められている。このような Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤は、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患、及び肥満を含む各種糖尿病関連疾患の優れた治療剤並びに予防剤として期待されている。

従来、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤として用いられる化合物としては、例えば、Welch C.A. et al., J.Natr., 1989, 119(11)1698 に記載されたフロリジンや、例えば、Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull., 1998, 46(1)22、及び特開平 11-21243 号公報に記載された合成 O -配糖体が知られている。これらの化合物は、腎臓に存在する Na^+ -グルコース共輸送体を阻害することにより、過剰の糖を尿糖として体外に排泄し、血糖を低下させることが報告されている。

しかしながら、これらの化合物は、いずれも糖とアグリコン部とが O -グルコシド結合してなる O -配糖体であり、経口吸収されると小腸に存在するグルコシダーゼ等により加水分解され、作用が消滅してしまうという問題があった。

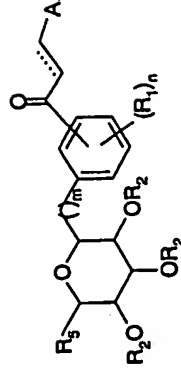
また、フロリジンの場合、アグリコン部であるフロレチンは促進拡散型の糖輸送体を強力に阻害することが知られている。例えば、ラット静脈にフロレチンを

投与すると脳内グルコース濃度が減少するという悪影響が報告されている（例えば、Stroke, 1983, 14, 388）。更に、フロレチンはビタミンCのトランスポートを阻害することも知られている（wang, Y. et. al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000, 267, 488-494）。

そこで、 O -配糖体のグルコシド結合の酸素を炭素に変換した C -配糖体を Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤として用いることが試みられている。

例えば、特開 2001-288178 号公報（特許文献 1）には、下記一般式で示される化合物が Na^+ -グルコース共輸送体阻害作用を有し、糖尿病の治療剤、予防剤及び血糖降下剤として有用であることが記載されている。

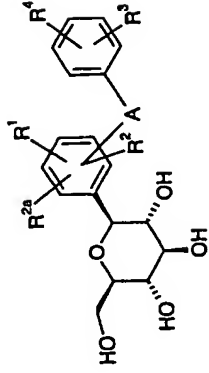
（化学式）



（上記式中、 R^1 は H 、 OH 、低級アルキル基、 O -低級アルキル基等を、 R^2 は H 、 COO -低級アルキル基等を、 R^3 は CH_2OH 、 CH_2OCO -低級アルキル基等を、 A_1 はピリジン、フラン、チオフェン、キノリン、インドール等を、 n は0～3の整数を、 m は0又は1の整数をそれぞれ示す。上記式中の記号の詳細は特許文献 1 参照）

また、国際公開第 01/27128 号パンフレット（特許文献 2）には、下記一般式で示される化合物を Na^+ -グルコース共輸送体阻害剤として、肥満や2型糖尿病の治療に用いることができると記載されている。

（化学式）



(上記式中、 R^1 、 R^2 及び R^{3a} は、独立して、水素原子、OH、OR⁶、アルキル、CF₃、OCHF₃、OCF₃等を、 R^3 及び R^4 は、独立して、水素原子、OH、OR⁶、-O-アリール、-O-CH₂-アリール、アルキル、シクロアルキル、CF₃等を、AはO、S、NH、又は(CH₂)_nを、nは0～3の整数をそれぞれ示す。上記式中の記号の詳細は特許文献2参照)

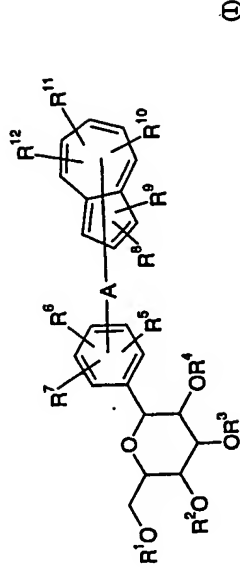
以上説明したように、上記のC-配糖体はNa⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有しており、糖尿病の治療等に一定の有用性を発揮するものである。しかしながら、糖尿病が生活習慣病として国民病といわれるほど増加している昨今、糖尿病の治療等の現場においては、従来の化合物とは化学的構造が異なり、かつ、より迅速で顕著なNa⁺-グルコース共輸送体阻害作用を発揮する化合物に対する要望が高まっているのが現状である。

発明の開示

本発明者等は、Na⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有する、ベンゼン環が糖残基と直接結合する化合物について鋭意研究を行った結果、アズレン環が、直接、又はハロゲン原子に置換されていてもよい低級アルキレン(-A-)を介してベンゼン環と結合していることを特徴とする、下記一般式(I)で示される化合物(アズレン誘導体)が、顕著なNa⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有することを発見し、本発明を完成した。即ち、本発明によれば、下記一般式(I)で示される化合物及びその塩(以下、「本発明化合物」と記す)が提供される。本発明化合物は、それらを有効成分とするNa⁺-グルコース共輸送体阻害剤、特に糖尿病の治療剤又はその予防剤として好適に利用することができる。

なお、本発明化合物と特許文献1及び2に記載された化合物とは、本発明化合物がアズレン環を有する点等において、特許文献1及び2に記載された化合物とは化学的構造を異にするものである。

(式(I))



(上記式(I)中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

$R^1 \sim R^4$: 同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル、-C(=O)-置換基を有してもよい低級アルキル、又は-置換基を有してもよい低級アルキレン-置換基を有してもよいアリール、

$R^5 \sim R^{12}$: 同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル、ハロゲン原子、-OH、-O-置換基を有してもよい低級アルキル、-置換基を有してもよい低級アルキレン-OH、-置換基を有してもよい低級アルキレン-O-置換基を有してもよい低級アルキル、-O-置換基を有してもよい低級アルキル、-O-置換基を有してもよい低級アルキレン-O-置換基を有してもよい低級アルキル、-O-置換基を有してもよい低級アルキレン-置換基を有してもよいアリール、-置換基を有してもよい低級アルキレン-O-C(=O)-置換基を有してもよい低級アルキル、-COOH、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、又は-C(=O)-O-置換基を有してもよい低級アルキル、

A: 結合、置換基を有してもよい低級アルキレン、(但し、-A-は、アズレン環の1位～8位の何れの位置に結合していても良く、また、 R^5 、 R^6 及び R^7 のうちの何れか2つは、隣接する炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成していてもよい。)

メチレンが特に好ましい。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、中でも、塩素原子及び臭素原子が好ましい。「ハロゲン置換低級アルキル」、又は「ハロゲン置換低級アルキレン」としては、上記ハロゲン原子によって置換された上記低級アルキル、又は上記低級アルキレンが挙げられ、特にフッ素原子で置換されたものが好ましい。

「アリール」とは、炭素数が6～14個の1～3環系芳香族炭化水素環基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、又はフェナントリル等が挙げられ、特に、フェニル及びナフチルが好ましい。「一低級アルキレン-アリール」としては、ベンジル及びフェネチルが好ましい。

「置換アミノ」としては、アミノ基中の水素原子1乃至2個が上記低級アルキル、アシル、カルボモイル、又はカルバメート ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$) で置換されたものが挙げられる。

「アシル」としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、パレイル、ヒバロイル等が挙げられ、特に、アセチルが好ましい。

なお、上記式 (I) における $-\text{A}-$ は、アズレン環の1位～8位の何れの位置に結合していても良い。

また、本発明化合物には、互変異性体、光学異性体等の各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シェウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基；メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基；リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に、本発明化合物には、水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶

多形等も含まれる。

なお、当然のことながら、本発明化合物は後述する実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、上記式 (I) で示される化合物 (アズレン誘導体) 及びその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

また、本発明化合物には、生体内において代謝されて上記式 (I) に変換される化合物、及びその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog.Med.5:2157-2161(1986)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163～198頁に記載されている基が挙げられる。

本発明化合物及びそれらの製薬学的に許容される塩は、その基本骨格或いは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、この官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基、即ち、容易にこの官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上、効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

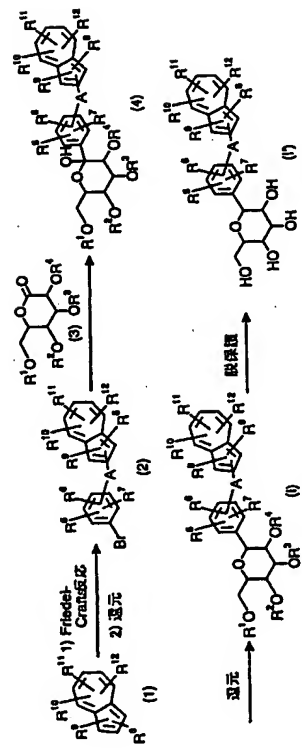
(製造例)

以下に本発明化合物の代表的な製造法の例を説明する。

(製造例 1)

製造例 1 は、下記反応式に示すように、アズレン化合物(1)をフリーデル-クラフツ (Friedel-Crafts) 反応に付した後、還元し、化合物 (2) を得、次いで、化合物 (3) に対する付加反応を行って化合物 (4) を得、再び還元を行って化合物(1)を得、脱保護を行って化合物(1)を得る方法である。

(反応式)



(上記式中、R¹~R¹²、Aは前掲と同じものを意味する。)

Friedel-Crafts 反応は適当なルイス酸の存在下、溶媒の存在下又は適当な溶媒中で行われる。ルイス酸の具体例としては、塩化アルミニウム、三塩化ホウ素、塩化亜鉛、塩化バナジウム、塩化第二鉄、塩化第二錳、塩化第二ニッケルなどを用いる。溶媒の具体例としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロアルキル類；ジメチルホルムアミド、チメチルスルホキシド；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 20℃～約 180℃、好ましくは約 20℃～約 40℃である。

続く還元反応は適当な還元剤及び酸触媒の存在下適当な溶媒中で行われる。還元剤の具体例としては水素化ホウ素ナトリウム、シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどを用い、酸の具体例としては三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などを用いる。溶媒の具体例としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライムなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロアルキル類；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 0℃～約 180℃、好ましくは約 0℃～約 60℃である。

続く化合物(3)への付加反応は n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-

ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬の存在下適当な溶媒中で行われる。溶媒の具体例としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライムなどのエーテル類が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約-100℃～約 180℃、好ましくは約-80℃～約 30℃である。また、化合物(4)は化合物(2)とマグネシウムなどの金属試薬を用いて調製したグリニャール (Grignard) 試薬を用いて適当な溶媒中で反応させることによって得ることもできる。溶媒の具体例としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライムなどのエーテル類が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 20℃～約 180℃、好ましくは約 20℃～約 80℃である。

続く還元反応は適当な還元剤及び酸触媒の存在下適当な溶媒中で行われる。還元剤の具体例としてはトリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、tert-ブチルジメチルシランなどを用い、酸触媒としては三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどを用いる。溶媒の具体例としてはクロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロアルキル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライムなどのエーテル類アセトニトリル；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約-100℃～約 180℃、好ましくは約-40℃～約 20℃である。

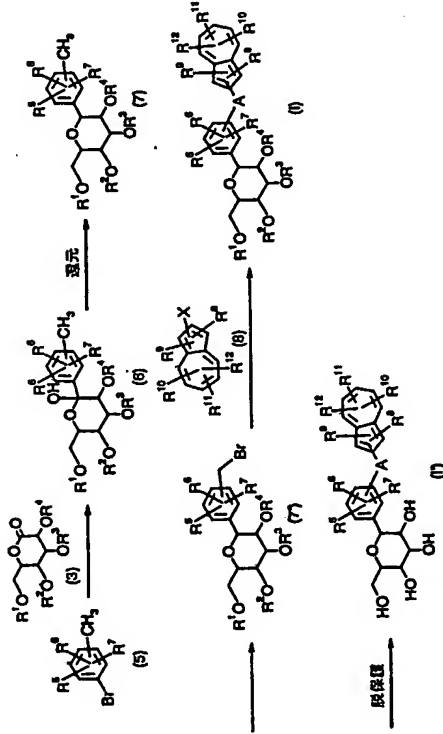
脱保護はパラジウム/炭素、水酸化パラジウム、白金/炭素などの金属触媒の存在下適当な溶媒中水素雰囲気下で行うか、あるいは適当なルイス酸存在下適当な溶媒中で行われる。ルイス酸の具体例としては三塩化ホウ素、三氯化ホウ素、三塩化アルミニウムなどが挙げられ、溶媒の具体例としてはテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；アセトニトリル；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約 180℃、好ましくは約-

80℃～約 30℃である。

(製造例 2)

製造例 2 は、下記反応式に示すように、化合物(3)と化合物(6)から化合物(6)を得、これを還元して化合物 (7) を得た後にハロゲン化を行い化合物 (7) を得、アズレン誘導体(8)との反応から化合物(1)を得、脱保護を行って化合物(1)を得る方法である。

(反応式)



(上記式中 X はハロゲン、B(OR¹³)、(R¹³ は H 又は低級アルキル) あるいは SnR¹⁴、(R¹⁴は低級アルキル) を意味する。)

化合物(3)と化合物(6)の反応は製造例 1 で示した化合物(2)と化合物(3)の反応と同様に行われる。

続く化合物 (7) を得る還元反応は製造例 1 で示した化合物(4)の還元反応と同様に行われる。続く化合物 (7) をハロゲン化して化合物 (7) とする場合のハロゲン化は適当なハロゲン化剤の存在下適当な溶媒中で行われる。ハロゲン化剤の具体例としては N-プロモコハク酸イミド、臭素、臭化水素などが挙げられ、溶媒の具体例としては塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロ

ゲン化アルキル類；酢酸エチルなどのエステル類；テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ジメチルスルホキシド；酢酸；水；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約 180℃、好ましくは約 0℃～約 100℃である。

続く化合物(7)と化合物(8)の反応は、適当なパラジウム触媒或いは適当なパラジウム触媒と適当なホスフィンの存在下、適当な溶媒中で行われる。触媒の具体的な例としてはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)、酢酸パラジウム、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム (I I)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノエタン)ジクロロパラジウム (I I)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム (I I)、トリス(ジベンジルジエンセト)ジパラジウム(0)などが挙げられる。ホスフィンの具体的な例としてはトリフルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルフオスフィノ)ピフェニル、トリ(test-ブチル)ホスフィンなどが挙げられる。溶媒の具体例としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライムなどのエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類；ベンゼン；トルエン；水；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約 180℃、好ましくは約 0℃～約 100℃である。

また本反応は化合物(7)と金属とを適当な溶媒中で反応させ金属試薬を調製した後、パラジウム触媒の存在下化合物(8)とを反応させることによって行うことができる。金属の具体例としては銅、亜鉛、鉄、マグネシウムなどが挙げられ、パラジウム触媒、溶媒、反応温度に関しては上記と同様である。

脱保護は適当な塩基の存在下、適当な溶媒中で行われる。塩基の具体的な例としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどが挙げられる。溶媒の具体例としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライムなどのエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類；アセトニトリル；水；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の

アルキル)又は SnR^4 、(R^4 は低級アルキル)を意味する。)

アルコール誘導体(9)は定法に従って適当な保護基例えば *tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基、テトラヒドロピロニル基などで保護する。続く化合物(3)との反応は製造例 1 で示した化合物(2)と化合物(3)の反応と同様に行われる。

続く還元反応は製造例 1 で示した化合物(4)の還元反応と同様に行われる。続く脱保護は適当な触媒の存在下適当な溶媒中で行われる。触媒の具体例としてはテトラブチルアンモニウムフルオリド、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、フッ化水素、酢酸、*p*-トルエンスルホン酸などが挙げられ、溶媒の具体例としてはテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；水；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約 100°C ～約 180°C 、好ましくは約 20°C ～約 80°C である。

続くハロゲン化はハロゲン化剤とトリフェニルホスフィンの存在下適当な溶媒中で行われる。ハロゲン化剤の具体例としては *N*-プロモコハク酸イミド、臭素、四臭化炭素、臭化銅(II)などが挙げられる。溶媒の具体例としては塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル類；酢酸エチルなどのエステル類；テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン；トルエン；ジメチルスルホキシド；酢酸；水；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約 100°C ～約 180°C 、好ましくは約 0°C ～約 100°C である。

続く化合物(7)と化合物(8)の反応及び脱保護は製造例 2 で示した方法と同様に行われる。

(製造例 4)

製造例 4 は、下記反応式に示すように、プロモベンゼン誘導体(12)と化合物(3)との反応から化合物(13)を得、これを還元し化合物(14)を得た後にトリアルキルスズ誘導体(15)へと変換し、アズレン誘導体(16)と反応させて化合物(1)を得、脱保護を行って化合物(1')を得る方法である。

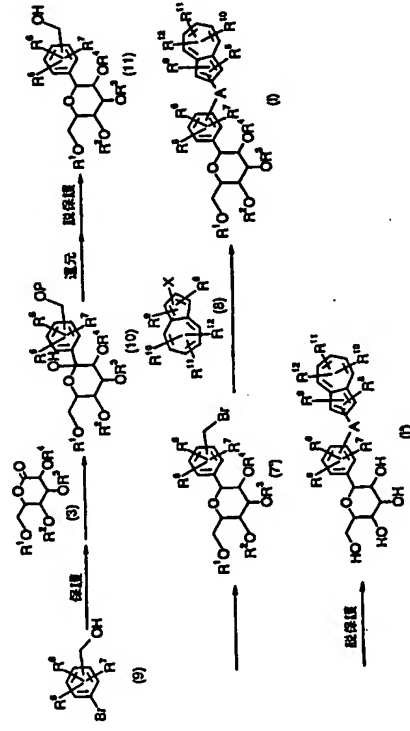
種類、反応条件等により異なるが、通常、約 100°C ～約 180°C 、好ましくは約 0°C ～約 100°C である。

また、この脱保護は適当なルイス酸存在下適当な溶媒中で行うこともできる。ルイス酸の具体例としては三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウムなどが挙げられ、溶媒の具体例としてはテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；アセトニトリル；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約 100°C ～約 180°C 、好ましくは約 80°C ～約 60°C である。

(製造例 3)

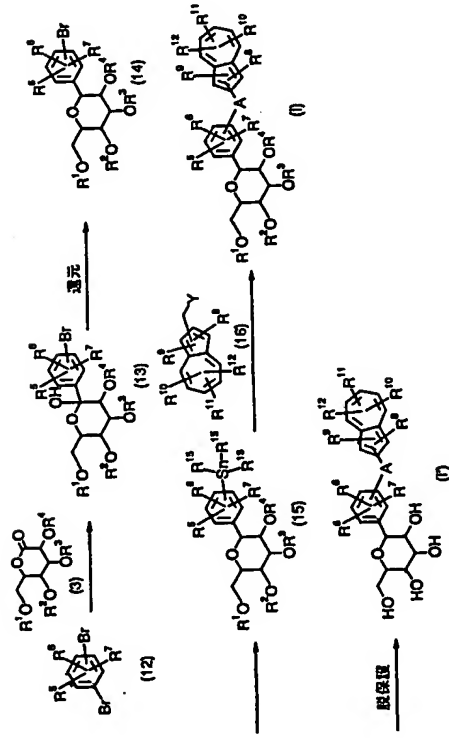
製造例 3 は、下記反応式に示すように、アルコール誘導体(9)を保護した後、化合物(3)との反応から化合物(10)を得、これを還元し、脱保護を行って化合物(11)を得た後にハロゲン化を行い化合物(7)を得、アズレン誘導体(8)との反応から化合物(1)を得、脱保護を行って化合物(1')を得る方法である。

(反応式)



(上記式中 P は保護基を意味する。X はハロゲン、B(OR¹³)、(R¹³は H 又は低級

(反応式)



(上式中 Y はハロゲンを、R¹⁰ は低級アルキルを意味する。)

プロモベンゼン誘導体(12)と化合物(3)との反応は製造例 1 で示した化合物(2)と化合物(3)の反応と同様に行われる。

続く還元反応は製造例 1 で示した化合物(4)の還元反応と同様に行われる。続くトリアルキルスズ誘導体への変換はヘキサアルキルジチンと適当なパラジウム触媒の存在下適当な溶媒中で行われる。パラジウム触媒の具体的な例としてはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)、酢酸パラジウム、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム (I I)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノエタン)ジクロロパラジウム (I I)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム (I I) などが挙げられる。溶媒の具体例としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライムなどのエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類；ベンゼン；トルエン；水；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なる

るが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約0℃～約100℃である。

続くアズレン誘導体(16)との反応は適当なパラジウム触媒または適当なパラジウム触媒と適当なホスフィンの存在下、適当な溶媒中で行われる。触媒の具体的な例としてはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)、酢酸パラジウム、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム (I I)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノエタン)ジクロロパラジウム (I I)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム (I I)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などが挙げられる。ホスフィンの具体的な例としてはトリフルイルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルフオスフィノ)ピフェニル、トリ(tert-ブチル)ホスフィンなどが挙げられる。溶媒の具体例としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライムなどのエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類；ベンゼン；トルエン；水；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約0℃～約100℃である。脱保護は製造例 2 で示した方法と同様に行われる。

(製造例 5)

製造例 5 は、下記反応式に示すように、フェニル酢酸誘導体(17)をプロモ化し化合物(18)を得た後にフェニルアセトン誘導体(19)へ変換し、化合物(20)との反応から化合物(2)を得、この化合物(3)に対する付加反応から化合物(4)を得た後に還元して化合物(7)を得、これを脱保護して化合物(17)を得る方法である。

(反応式)

体例としては硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム等が挙げられる。溶媒の具体例としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル類；酢酸エチルなどのエステル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類；ベンゼン；トルエン；アセトニトリル；水；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約20℃～約120℃である。

続く化合物(3)への付加反応、還元は製造例1で示した付加反応、還元と同様に行われる。

脱保護は製造例2で示した方法と同様に行われる。

発明を実施するための最良の形態

(実施例)

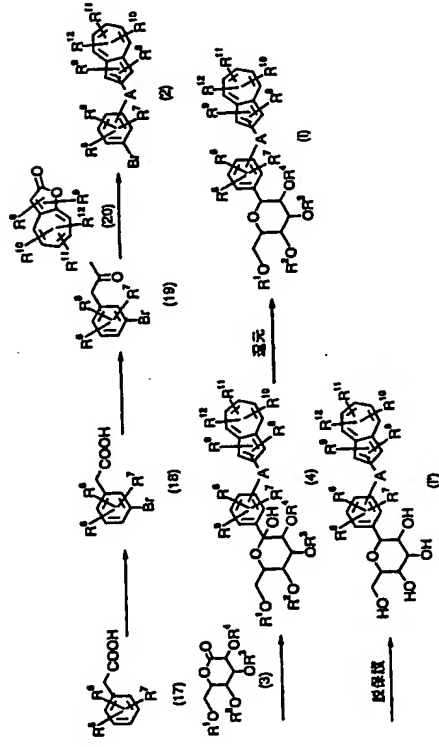
以下、本発明化合物を実施例によってさらに具体的に説明する。なお、本発明化合物の原料化合物には新規な化合物も含まれているため、これらの製造方法を参考例として記載する。

(参考例1)

1-メチルアズレン(2 g)の塩化メチレン(20 mL)溶液に 0℃にて塩化アルミニウム(1.87 g)を加え、15 分間撹拌した。次いで0℃にて3-プロモベンゾイルクロリド(1.86 mL)の塩化メチレン(5 mL)溶液を滴下し、1 時間撹拌した。反応液を、氷冷下の 10%塩酸水溶液にあげて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(3-プロモフェニル)(3-メチルアズレン-1-イル)メタノン(1.2 g)を得た。

(参考例2)

(3-プロモフェニル)(1-メチルアズレン-2-イル)メタノン(0.5 g)のジグリウム・エーテル(1:1)(2.0 mL)溶液に 0℃にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(1.17 mL)を加え、20 分撹拌した。次いで水素化ホウ素ナトリウム(0.68 g)を反



フェニル酢酸誘導体(17)のプロモ化は適当なプロモ化剤の存在下適当な溶媒中で行われる。プロモ化剤の具体例としては N-プロモコハク酸イミド、臭素、臭化水素などが挙げられ、溶媒の具体例としては塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル類；酢酸エチルなどのエステル類；テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ジメチルスルホキシド；酢酸；水；これらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約0℃～約100℃である。

続くフェニルアセトン誘導体(19)への誘導は適当な塩基の存在下、適当な溶媒中で行われる。塩基の具体例としては酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ピリジンなどが挙げられる。溶媒の具体例としては無水酢酸が挙げられ、反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常、約-100℃～約180℃、好ましくは約80℃～約150℃である。

続く環化反応はまず化合物(19)と適当なアミンを適当な脱水剤の存在下、適当な溶媒中で反応させ、次いで化合物(20)と適当な溶媒中で反応させることにより行われる。アミンの具体例としてはモルホリン、ピロリジン、N-メチルピペラジン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミンなどが挙げられる。脱水剤の具

ドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(2-エトキシ-5-メチルフエニル)-D-グルシトール(3.4 g)を得た。

(参考例 9)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(2-エトキシ-5-メチルフエニル)-D-グルシトール(3.4 g)の塩化メチレン(50 mL)溶液に、-78℃にて三塩化ホウ素の 1.0 M 塩化メチレン溶液(31.0 mL)を滴下し 30 分間撹拌した。反応液にメタノール(10 mL)を加え、10 分間撹拌後、濃縮した。残渣をピリジン(20 mL)に溶解し、室温にて無水酢酸(10 mL)を加えて、12 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(2-エトキシ-5-メチルフエニル)-D-グルシトール(1.3 g)を得た。

(参考例 10)

(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(2-エトキシ-5-メチルフエニル)-D-グルシトール(3.7 g)の四塩化炭素(30.0 mL)溶液に、N-プロモコハク酸イミド(1.7 g)、過酸化ベンゾイル(0.1 g)を加えて 1 時間加熱回流した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、析出した結晶を濾取して、(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[5-(プロモメチル)-2-エトキシフェニル]-D-グルシトール(1.4 g)を得た。

(参考例 11)

金属マグネシウム片(0.22 g)の THF(5.0 mL)懸濁液に、アルゴン雰囲気下触媒量のヨウ素を加えた後、化合物の THF(5.0 mL)溶液を滴下し、1 時間加熱回流した。8-プロモ-4-メチルベンズアルデヒドジメチルアセタール(2.45 g)の THF(5.0 mL)溶液に、0℃にて先のグリニャール試薬を滴下し 1 時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、

反応液を加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応液を氷水にあげて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・エーテル) で精製し、1-(3-プロモベンジル)-3-メチルアズレン(0.21 g)を得た。

(参考例 3)

2-(3-プロモベンジル)-1-メチルアズレン(1.2 g)の THF(8.0 mL)溶液に、-78℃にて n-ブチルリチウムの 1.6 M n-ヘキサン溶液(2.44 mL)を滴下し、1 時間撹拌した。次いで 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-(+)-グルコノ-1,5-ラクトン(2.08 g)の THF(8.0 mL)溶液を滴下し 1 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-[3-(3-メチルアズレン-1-イル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(1.74 g)を得た。

参考例 4、5、6 はそれぞれ参考例 1、2、3 と同様を得た。

(参考例 7)

3-プロモ-4-エトキシトルエン(3.6 g)の THF (50 mL) 溶液に、-78℃にて n-ブチルリチウムの 1.6 M n-ヘキサン溶液(11 mL)を滴下し、15 分間撹拌する。次いで 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-(+)-グルコノ-1,5-ラクトン(7.6 g)の THF(10 mL)溶液を滴下し 2.5 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、析出した結晶を濾取して、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-(2-エトキシ-5-メチルフエニル)-D-グルコピラノース(3.53 g)を得た。

(参考例 8)

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-(2-エトキシ-5-メチルフエニル)-D-グルコピラノース(3.5 g)の塩化メチレン(15 mL)溶液に、-50℃にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.6 mL)、トリエチルシラン(1.7 mL)を滴下し、2 時間撹拌した。飽和炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(1S)-1,5-アンヒ

(参考例 16)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]-D-グルシトール(1.0 g)の塩化メチレン(10 mL)溶液に、室温にて四臭化炭素(0.62 g)とトリフェニルホスフィン(0.49 g)を加えて、1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[5-(プロモメチル)-2-メチルフェニル]-D-グルシトール(0.8 g)を得た。

参考例 17, 18 はそれぞれ参考例 1, 2 と同様を得た。

(参考例 19)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[3-プロモ-5-(メトキシメチル)フェニル]-D-グルシトール(7.8 g)の THF(5.0 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、78℃にて n-ブチルリチウムの 1.6 M n-ヘキサン溶液(14.0 mL)を滴下し、30 分間撹拌後、DMF(1.0 mL)を滴下し 4 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、3-メトキシメチル-5-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]デトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンズアルデヒド (2.6g)を得た。

(参考例 20)

3-メトキシメチル-5-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]デトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンズアルデヒド(2.6 g)のメタノール:THF=1:1(10 mL)溶液に、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム(0.15 g)を加えて、1時間撹拌した。アセトン(5.0 mL)を加えて 10 分間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[3-(ヒドロキシメチル)-5-(メトキシメチル)フェニル]-D-グルシトール(2.1 g)を得た。

参考例 21, 22, 23 はそれぞれ参考例 6, 11, 実施例 1 と同様を得た。

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-[5-(ジメトキシメチル)-2-メチルフェニル]-D-グルコピラノース(2.4 g)を得た。

(参考例 12)

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-[5-(ジメトキシメチル)-2-メチルフェニル]-D-グルコピラノース(2.4 g)のアセトン:水=5:1(12 mL)溶液に室温にてスルファミン酸(0.4 g)と亜塩素酸ナトリウム(0.4 g)を加え、3時間撹拌した。アセトンを留去し水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、4-メチル-3-[(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-ヒドロキシデトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸(1.5 g)を得た。

参考例 13 は参考例 8 と同様を得た。

(参考例 14)

4-メチル-3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]デトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸(1.5 g)の DMF(10 mL)溶液に、室温にてヨウ化メチル(0.17 mL)との炭酸カリウム(0.4 g)を加え、3時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで稀釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、4-メチル-3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]デトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸 メチルエステル(1.3 g)を得た。

(参考例 15)

4-メチル-3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]デトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸 メチルエステル(1.3 g)の THF(10 mL)溶液に、0℃にて水素化リチウムアルミニウム(73 mg)を加え、1時間撹拌した。反応液を氷水にあげて不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]-D-グルシトール(1.0 g)を得た。

(参考例 24)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[3-((tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ)メチル]フェニル-D-グルシトール(1.7 g)の THF(10.0 mL)溶液に、室温にてフッ化テトラブチルアンモニウム(1.0 M THF 溶液(3.8 mL))を加えて、2 時間撹拌した。更に、10%水酸化ナトリウム水溶液(3.0 mL)を加えて 1 時間還流撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-D-グルシトール(0.7 g)を得た。

参考例 25 は参考例 16 と同様を得た。

(参考例 26)

5-プロモ-2-メトキシベンジルアルコール(10.0 g)の DMF(100 mL)溶液に、氷冷下にてイミダゾール(3.45 g)と tert-ブチルジメチルクロシラン(17.6 g)を加えて 2 時間撹拌した。反応液を氷水に於けて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、[(5-プロモ-2-メトキシベンジル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン(15.2 g)を得た。

参考例 27、28、29、30、31 はそれぞれ参考例 3、実施例 1、参考例 16、11、実施例 1 と同様を得た。

(参考例 32)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(3-プロモフェニル)-D-グルシトール(5.0 g)のトルエン(8.0 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下ヘキサブチルジリン(10.0 g)とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.24 g)を加えて 17 時間還流撹拌する。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[3-(トリブチルスチル)フェニル]-D-グルシトール(4.0 g)を得た。

(参考例 33)

参考例 24 で得られた(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-D-グルシトール(6.8 g)のクロロホルム(100 mL)溶液に、二酸化マンガン(20.4 g)を加え、1.5 時間還流撹拌した。反応液を室温にて不溶物をセライト濾過にて濾別した後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、3-トラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンズアルデヒド(6.8 g)を得た。

(参考例 34)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(11.6 g)の THF(100 mL)溶液に室温にてカリウム tert-ブチシド(3.6 g)を加え、10 分間撹拌した。次いで、3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]トラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンズアルデヒド(6.8 g)の THF 溶液を滴下し、室温にて 1 時間撹拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(3-ビニルフェニル)-D-グルシトール(6.8g)を得た。

参考例 35、36、37、38、39、40 はそれぞれ参考例 26、3、実施例 1、参考例 16、3、実施例 1 と同様を得た。

(参考例 41)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(8-プロモ-5-メトキシフェニル)-D-グルシトール(10.0 g)の THF:メタノール=1:1(100 mL)溶液に 5%パラジウム/炭素(1.0 g)を加え、更に 1M 塩酸水溶液 2 滴を加えて水素雰囲気下 30 分間撹拌した。反応液を濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム・メタノール) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(8-プロモ-5-メトキシフェニル)-D-グルシトール(2.9 g)を得た。

参考例 42、43、44、45、46 はそれぞれ実施例 37、参考例 32、41、実施例 37、参考例 32 と同様を得た。

(参考例 47)

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-O-(トリフルオロアセチル)- α -D-グルコピラノース(20.0 g)の塩化メチレン(100 mL)溶液に1-ブロモ-2,4-ジメトキシベンゼン(9.1 mL)を加え、10 分間攪拌後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(3.9 mL)を加えて、室温にて 12 時間攪拌した。反応液に水を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(6-ブロモ-2,4-ジメトキシフェニル)-D-グルシトール(17.0 g)を得た。

参考例 48 は参考例 41 と同様を得た。

(参考例 49)

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(6-ブロモ-2,4-ジメトキシフェニル)-D-グルシトール(1.35 g)の塩化メチレン(15 mL)溶液に 0℃にてジイソプロピルエチルアミン(2.98 g)とクロロメチルメチルエーテル(1.3 mL)を加え、室温にて 12 時間環流した。反応液を氷水にあげて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(6-ブロモ-2,4-ジメトキシフェニル)-2,3,4,6-テトラキス-O-(メトキシメチル)-D-グルシトール(0.7 g)を得た。

参考例 50 は参考例 32 と同様を得た。

(参考例 51)

6-イソプロピルアズレン-2-カルボアルデヒド(1.4 g)のメタノール(30 mL)溶液に 0℃にて水素化ホウ素ナトリウム(0.26 g)を加えて 1 時間攪拌した。反応液にアセトンを加えて 15 分間攪拌し、反応液を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、(6-イソプロピルアズレン-2-イル)メタノール(1.15 g)を得た。

(参考例 52)

(6-イソプロピルアズレン-2-イル)メタノール(0.5 g)の四塩化炭素(10.0 mL)溶液にトリフェニルホスフィン(0.66 g)を加えて 15 時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン - ジエチルエ

ーテル)で精製し、2-(クロロメチル)-6-イソプロピルアズレン(0.38 g)を得た。

参考例 53 は参考例 52 と同様を得た。

(参考例 54)

2-クロロアズレン-1-カルボン酸メチルエステル(11.38 g)、ヘキサメチルジチン(35.9 g)の 1,4-ジオキサン(272 mL)溶液に室温にて、[1,2-ビス(ジフェニルフォスフィノ)エタン]ジクロロパラジウム(II)(1.48 g)を加え、60℃に昇温し 38 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、2-(トリブチルスタニル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(12.36 g)を得た。

(参考例 55)

1,2,3,4,6-ペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノース(6.41 g)、1,2-ジエトキシ-4-メチルベンゼン(2.47 g)、トリフルオロ酢酸銀(3.63 g)の 1,2-ジクロロエタン(70 mL)懸濁溶液に 0℃にて、四塩化スズの 1.0 M ジクロロメタン溶液(16.5 mL)を加え、1 時間同温にて攪拌した。室温に昇温して 15 時間攪拌した後、飽和重曹水を加えた。反応溶液をセライトろ過した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にメタノール(200 mL)と触媒量のナトリウムメトキシドを加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製した。得られた残渣にピリジン(80 mL)、無水酢酸(5 mL)と触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、2 日間室温にて攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-n-ヘキサン) で精製し、(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(2,3-ジエトキシ-5-メチルフェニル)-D-グルシトール(2.51 g)を得た。

(参考例 56)

(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(2,3-ジエトキシ-5-メチルフェニル)-D-グルシトール(500 mg)と N-プロモコハク酸イミド(209 mg)の四塩化炭素(10 mL)懸濁溶液を加熱還流し、2,2'-アゾビス(イソプロピロニトリル)(80 mg)を加えた。還流下 30 分間攪拌した後、室温に放冷した。減圧下溶媒を留去した

後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル・n-ヘキサン）で精製し、(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[5-(プロモメチル)-2,3-ジエトキシフェニル]-D-グルシトール(464 mg)を得た。

参考例 57, 58 はそれぞれ参考例 55, 56 と同様を得た。

(参考例 59)

カリウム tert-ブトキシド(625 mg)の THF(11 mL)懸濁液に、-78°C で n-ブチルリチウムの 1.56 M n-ヘキサン溶液(3.57 mL)と、次いで 2-フルオロトルエン(0.66 mL)を加え、同温で 1.5 時間撹拌した。2,3,4,6-テトラ-O-ベンジルグルコノラクトン(3.00 g)の THF(10 mL)溶液を滴下し、同温で 30 分間撹拌した。1 M 塩酸水溶液を加えた後、室温に昇温した。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下溶媒を留去し、濃縮乾燥した。得られた残渣をジクロロエタン(5 mL)とアセトニトリル(25 mL)に溶解し、-30°C でトリイソプロピルシリラン(2.27 mL)と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.85 mL)を加えた。同温で 30 分撹拌後、反応溶液に飽和重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル・n-ヘキサン）で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-D-グルシトール(559 mg)を得た。

(参考例 60)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-D-グルシトール(550 mg)と 20%水酸化バラジウム(炭素(300 mg)の THF(10 mL)-メタノール(5 mL)懸濁液を水素雰囲気下(1 気圧)で 2.5 日間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮後得られた残渣にピリジン(5 mL)と無水酢酸(2 mL)及び触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温で 1 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去後、トルエンと共沸し得られた残渣をジエチルエーテルに溶解した。この溶液を 1 M 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃過後、減圧下濃縮して(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-D-グルシトール(335 mg)を得た。

参考例 61, 62, 63, 64, 65 はそれぞれ参考例 56, 55, 56, 55, 56 と同様を得た。

(参考例 66)

3-プロモ-4-ヒドロキシフェニル酢酸(28.5 g)の無水酢酸(100 mL)溶液に酢酸ナトリウム(50.5 g)を加えて 21 時間加熱回流した。反応液を室温に戻し、20%水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH=11 とし、1 時間加熱回流した。反応液を室温に戻し、10%塩酸水溶液を加えて pH=6 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重碳酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル・n-ヘキサン）で精製して 1-(3-プロモ-4-ヒドロキシフェニル)アセトン(22.2 g)を得た。

(参考例 67)

1-(3-プロモ-4-ヒドロキシフェニル)アセトン(4.0 g)の DMF(40 mL)溶液に炭酸カリウム(2.7 g)、ベンジルブロミド(2.3 mL)を加えて室温にて 6 時間撹拌した。反応液を水に空けて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル・n-ヘキサン）で精製して 1-[4-(ベンジルオキシ)-3-プロモフェニル]アセトン(3.65 g)を得た。

(参考例 68)

1-[4-(ベンジルオキシ)-3-プロモフェニル]アセトン(3.65 g)のジエチルエーテル(30 mL)溶液にピロリジン(1.9 mL)、硫酸マグネシウム(2.74 g)を加え、室温にて 12 時間撹拌した。濃過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を減圧下乾燥し、エタノール(30 mL)に溶解し、2H-シクロヘプタ[b]フラン-2-オン(0.5 g)を加え 8 時間加熱回流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル・n-ヘキサン）で精製して 2-[4-(ベンジルオキシ)-3-プロモベンジル]アズレン(0.84 g)を得た。

(参考例 69)

2-[4-(ベンジルオキシ)-3-プロモベンジル]アズレン(0.17 g)の THF(3.0 mL)溶液に-55°C にて n-ブチルリチウムの 1.6 M n-ヘキサン溶液(0.32 mL)を滴下し、

10 分間同温で攪拌した。この溶液に 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-グルコノ-1,5-ラクトン(0.12 g)の THF(3.0 mL)溶液を滴下し、30 分間同温にて攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製して 1-C-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(0.9 g)を得た。

(実施例 1)

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-[3-(3-メチルアズレン-1-イル)メチル]フェニル]-D-グルコピラノース(2.3 g)のアセトニトリル(40 mL)溶液に 40℃にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.39 mL)、トリイソプロピルシラン(1.23 mL)を滴下し、2 時間攪拌した。飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[3-(3-メチルアズレン-1-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(1.47 g)を得た。

(実施例 2)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[3-(3-メチルアズレン-1-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.76 g)の塩化メチレン(20 mL)溶液に、78℃にて三臭化ホウ素の 1 M n-ヘプタン溶液(20 mL)を滴下し 30 分攪拌した。反応液に塩化メチレン:トルエン=2:1(60 mL)を加え、更にメタノール(6 mL)を加えた。室温に戻し反応液を半量まで濃縮した後、再度メタノール(25 mL)を加え濃縮し、この操作を 3 回繰り返した。濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム・メタノール)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-(3-メチルアズレン-1-イル)メチル]フェニル]-D-グルシトール(0.068 g)を得た。

実施例 3、4 はそれぞれ実施例 1、2 と同様を得た。

(実施例 5)

亜鉛粉末(0.17 g)の THF (5.0 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、1,2-ジプロモエ

タン 2 滴を加え 5 分間加熱撹流した。室温に戻し、クロロトリメチルシラン 2 滴を加え、室温で 15 分間攪拌した。次いで、(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[6-(プロモメチル)-2-エトキシフェニル]-D-グルシトール(1.4 g)を加えて 1 時間加熱撹流した。反応液を室温に戻し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.27 g)と 2-クロロアズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.28 g)を加えて 6 時間加熱撹流した。反応液を室温に戻し、氷冷下で 10%塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル)で精製し、2-(4-エトキシ-3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリリス(アセチルオキシ)-6-[(アセチルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.58 g)を得た。

(実施例 6)

2-(4-エトキシ-3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリリス(アセチルオキシ)-6-[(アセチルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.58 g)のメタノール(5.0 mL)溶液に、室温にて 10%水酸化ナトリウム水溶液(5.0 mL)を滴下し 30 分攪拌後、更に 6 時間加熱撹流した。反応液を氷冷し、10%塩酸水溶液を加えて中和後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム・メタノール)で精製し、2-(4-エトキシ-3-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリリス(アセチルオキシ)-6-[(アセチルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル)アズレン-1-カルボン酸(0.4 g)を得た。

(実施例 7)

2-(4-エトキシ-3-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリリス(アセチルオキシ)-6-[(アセチルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル)アズレン-1-カルボン酸(0.36 g)のベンゼン(10 mL)懸濁液に、p-トルエンスルホン酸 1 水和物(40 mg)を加え、15 分間加熱撹流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム・メタノール)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-

1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-エトキシフェニル]-D-グルシトール(203 mg)を得た。

実施例 8 は実施例 5 と同様に得た。

(実施例 9)

2-(4-メチル-3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.39 g)の塩化メチレン(10 mL)溶液に、-78℃にて三塩化ホウ素の 1.0 M 塩化メチレン溶液(3.0 mL)を滴下し 15 分間撹拌した。反応液にメタノール(10 mL)を加え、10 分間撹拌後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム・メタノール) で精製し、2-(4-メチル-3-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.08 g)を得た。

実施例 10、11 はそれぞれ実施例 6、7 と同様に得た。

(実施例 12)

2-(4-メチル-3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.39 g)の塩化メチレン(10 mL)溶液に、-78℃にて三塩化ホウ素の 1.0 M 塩化メチレン溶液(3.0 mL)を滴下し 15 分間撹拌した。反応液にメタノール(10.0 mL)を加え、10 分間撹拌後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム・メタノール) で精製し、3-ベンジル-2-(4-メチル-3-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.06 g)を得た。

実施例 13、14、15、16 はそれぞれ実施例 6、7、5、9 と同様に得た。

(実施例 17)

2-[3-(クロロメチル)-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル]アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.06 g)のメタノール(3.0 mL)溶液に、室温にてナトリウムメトキシ

ドの 28%メタノール溶液(0.5 mL)を加えて、1 時間撹拌した。更に、10%水酸化ナトリウム水溶液(3.0 mL)を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、10%塩酸水溶液を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。過剰溶剤を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム・メタノール) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-(アズレン-2-イルメチル)-5-(メトキシメチル)フェニル]-D-グルシトール(0.02 g)を得た。

実施例 18、19、20、21、22 はそれぞれ実施例 5、9、6、7、5 と同様に得た。

実施例 23、24、25、26、27 はそれぞれ実施例 2、6、7、5、6 と同様に得た。

実施例 28、29、30、31、32 はそれぞれ実施例 7、5、9、6、7 と同様に得た。

(実施例 33)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-[3-(トリブチルスタニル)フェニル]-D-グルシトール(0.5 g)と 2-クロロアズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.1 g)の 1,4-ジオキサン(3.0 mL)溶液に、炭酸カリウム(0.15 g)とビス(トリフェニルホスフィニ)ジクロロパラジウム(0.04 g)を加えて 15 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、2-(3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]フェニル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.25 g)を得た。

実施例 34、35、36 はそれぞれ実施例 2、6、7 と同様に得た。

(実施例 37)

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-(アズレン-2-イルメチル)フェニル]-D-グルシトール(0.24 g)のピリジン(5.0 mL)溶液に、室温にて無水酢酸(0.3 mL)を加えて、15 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。過剰溶剤を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-(アズレン-2-イルメチル)フェニル]-D-グルシトール(0.34 g)を得た。

(実施例 38)

(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-(アズレン-2-イルメチル)フェニル]-D-グルシトール(0.20 g)の塩化メチレン(20 mL)溶液に0℃にて塩化アルミニウム(0.24 g)を加え、30 分間撹拌した。次いで0℃にて無水酢酸(0.17 mL)を滴下し、室温にて30 分間、更に16 時間還流撹拌した。反応液を、氷冷下の10%塩酸水溶液にあげて、酢酸エチルで順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(1-アセチルアズレン-2-イル)メチル]フェニル]-6-[(アセチルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリアセテート(0.09 g)を得た。

(実施例 39)

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(1-アセチルアズレン-2-イル)メチル]フェニル]-6-[(アセチルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリアセテート(0.09 g)の THF:メタノール=1:(6.0 mL)溶液に0℃にナトリウムメトキシシド(16 mg)を加え、2 時間撹拌した。反応液を陽イオン交換樹脂にて中和した後、氷冷下の10%塩酸水溶液にあげて濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム・メタノール) で精製し、1-(2-[3-[[2S,3R,4R,5S,6R]-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ベンジル]アズレン-1-イル)エタノン(0.06 g)を得た。

実施例 40、41 はそれぞれ参考例 2、実施例 39 と同様を得た。

(実施例 42)

(1S)-1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-(3-ピニルフェニル)-D-グルシトール(1.0 g)に9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの THF 溶液(8.0 mL)を加え、4 時間加熱回流した。次いで、3M リン酸カリウム水溶液(1.3 mL)と DMF(12 mL)を加え、更に2-クロロアズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.35 g)と1,1'-ジフェニルホスフィノフェロセンジクロロパラジウム(0.12 g)を加えて50℃にて2 時間撹拌した。反応液を室温に戻し、氷水にあげて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー (n-ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、2-[2-(3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]フェニル)エチル]アズレン-1-カルボン酸 メチルエステル(0.88 g)を得た。

実施例 43、44、45、46、47、48 はそれぞれ実施例 2、6、7、5、2、6 と同様を得た。

実施例 49、50、51、52、53、54 はそれぞれ実施例 7、33、39、2、6、7 と同様を得た。

実施例 55、56、57、58、59 はそれぞれ実施例 33、39、33、39、33 と同様を得た。

(実施例 60)

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[6-(アズレン-2-イルメチル)-2,4-ジメトキシフェニル]-2,3,4,6-テトラキス-O-(メトキシメチル)-D-グルシトール(0.09 g)のメタノール(2.0 mL)溶液に10%塩酸水溶液(0.5 mL)を加え、30 分間加熱回流した。反応液を氷水にあげて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム・メタノール) で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[6-(アズレン-2-イルメチル)-2,4-ジメトキシフェニル]-D-グルシトール(0.02 g)を得た。

(実施例 61)

(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[4-(プロモメチル)-1-メトキシ-2-ナフチル]-D-グルシトール(0.62 g)と2-(トリブチルスチル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.25 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0.05 g)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ピフェニル(0.05 g)、フッ化カリウム(0.09 g)、炭酸セシウム(0.35 g)の1,4-ジオキササン(20.0 mL)懸濁液を60℃で8 時間、次いで85℃で14 時間撹拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[(4-メトキシ-3-[(2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-トリス(アセチルオキシ)-6-[(アセチルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]-1-ナフチル)メチル]アズレン-1-カルボン

メタノール)で精製し、2-[4-エトキシ-3-メトキシ-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)デトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンジル]アズレン-1-カルボン酸(51mg)を得た。

(実施例 68)

2-[4-エトキシ-3-メトキシ-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)デトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンジル]アズレン-1-カルボン酸(50 mg)にアセトニトリル(5 mL)と塩酸の 4 M 酢酸エチル溶液(0.02 mL)を加え 10 分間加熱還流後、更に塩酸の 4 M 酢酸エチル溶液(0.02 mL)を加え 30 分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-エトキシ-3-メトキシフェニル]-D-グルシトール(42 mg)を得た。

実施例 69、70、71 はそれぞれ実施例 61、39、63 と同様に得た。

(実施例 72)

(1S)-2,3,4,6-デトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[3-(プロモメチル)-2-フルオロフェニル]-D-グルシトール(198 mg)と 2-(トリブチルスチル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(180 mg)の 1,4-ジオキサン(10 mL)溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム(0)(17 mg)、2-(ジシクロヘキシルフォスフィン)ピフェニル(22 mg)、フッ化カリウム(44 mg) 及び炭酸セシウム(247 mg)を加え、90°C で 15 時間激しく撹拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-n-ヘキサノール)で精製した。得られた残渣(71 mg)を THF:メタノール=1:1(6.0 mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(30 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール)で精製し、2-[2-フルオロ-3-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)デトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンジル]アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(19 mg)を得た。

(実施例 73)

2-[2-フルオロ-3-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)デトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]ペンジル]アズレン-1-カルボン酸メチルエス

酸メチルエステル(0.34 g)を得た。

実施例 62 は実施例 39 と同様に得た。

(実施例 63)

2-[3-[(1S)-1,5-アンヒドロ-D-グルシトール-1-イル]-4-メトキシ-1-ナフチル]メチルアズレン-1-カルボン酸メチルエステル(0.23 g)のメタノール(8.0 mL)溶液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液(12 mL)を滴下し、3 時間加熱還流した。反応溶液に氷浴下で 1M 塩酸水溶液 (12 mL)を加えて溶媒を留去して得られた残渣をアセトニトリル(15 mL)に懸濁し、塩酸の 4M 1,4-ジオキサン溶液(0.4 mL)を滴下して 15 分加熱還流した。不溶物を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで逆相カラムで精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[4-(アズレン-2-イルメチル)-1-メトキシ-2-ナフチル]-D-グルシトール(0.08 g)を得た。

実施例 64、65、66 はそれぞれ実施例 61、39、63 と同様に得た。

(実施例 67)

(1S)-2,3,4,6-デトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[5-(プロモメチル)-2-エトキシ-3-メトキシフェニル]-D-グルシトール(327 mg)と 2-(トリブチルスチル)アズレン-1-カルボン酸メチルエステル(180 mg)の 1,4-ジオキサン(10 mL)溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム(0)(17 mg)、2-(ジシクロヘキシルフォスフィン)ピフェニル(22 mg)、フッ化カリウム(44 mg) 及び炭酸セシウム(247 mg)を加え、90°C で 14 時間激しく撹拌した。反応液に 1 M 塩酸水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣を THF(4 mL)と MeOH(2 mL)に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL)を室温に加えた。30 分間撹拌後、更に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL)を加え 30 分間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール)で精製した。得られた残渣(188 mg)にメタノール(2.5 mL)と 10% 水酸化ナトリウム水溶液(2.5 mL)を加え、1 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、エタノールを加え、濾過した。得られた濾液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-

テル(19 mg)のメタノール(2 mL)溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、2時間加熱還流した。塩酸の4 M 酢酸エチル溶液を加え中和した後、減圧下溶解を留去した。得られた残渣にアセトニトリル(5 mL)と塩酸の4 M 酢酸エチル溶液(1 mL)を加え30分間加熱還流した。減圧下溶解を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[3-(アズレン-2-イルメチル)-2-フルオロフェニル]-D-グルシトール(10 mg)を得た。

実施例74は参考例8と同様に得た。

(実施例75)

(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルシトール(0.07 g)の塩化メチレン(5 mL)溶液に塩化アルミニウム(0.12 g)とアニソール(4.0 mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水に空け、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、(1S)-1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-D-グルシトール(0.01 g)を得た。

上記参考例化合物及び実施例化合物の、構造式及び物理化学的性状を、表1～22として、本明細書の最後にまとめて示す。

なお、表中の記号は以下の意味を有する。

R f.: 参考例番号、E x.: 実施例番号、Structure: 構造式、A c.: アセチル基、B n.: ベンジル基、B u.: ブチル基、Data: 物性データ、NMR: 核磁気共鳴スペクトル (TMS内部標準)、MS: 質量分析値

また、表23に記載した化合物は、上記実施例又は製造方法に記載の方法と同様に、又はそれらに当業者が自明の若干の変法を適用して容易に製造することができる。なお、表23は、表1～22の後に示す。

産業上の利用可能性

本発明のアズレン誘導体及びその塩(本発明化合物)は、Na⁺-グルコース

共輸送体阻害作用及び血糖降下作用を有するため、医薬、特に、Na⁺-グルコース共輸送体阻害剤として、例えば、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)、インスリン抵抗性疾患及び肥満の治療、並びにこれらの予防に有効である。

本発明化合物の顕著なNa⁺-グルコース共輸送体阻害作用及び血糖降下作用は、以下に示す[薬理試験](試験例1及び試験例2)により確認された。

(試験例1)

[ヒトNa⁺-グルコース共輸送体(ヒトSGLT2)活性阻害作用確認試験]

1) ヒトSGLT2発現ベクターの作製

まず、Superscript II (Gibco 社製)とランダムヘキサマーを用いて、ヒト腎臓由来の全RNA (Clontech 社製)から1本鎖cDNAを逆転写した。次に、これを鋳型とし、Pyrobest DNAポリメラーゼ (Takara 社製)を用いたPCR反応により、ヒトSGLT2 (Wells R.G. et al., Am. J. Physiol., 1992, 263(3)F459)をコードするDNA断片を増幅した(このDNA断片の5'側にHind III サイトが、3'側にEcoRI サイトが導入されるようなプライマーを用いた)。

増幅された断片をTopo TA Cloning キット (Invitrogen 社製)を用いてpCR2.1-Topo ベクターにクローニングし、大腸菌JM109株のコンピテントセルに導入して、アンピシリン耐性を示すクローンをアンピシリン(100 mg/L)を含むLB培地中で増殖した。増殖した大腸菌からHanahanの方法(Maniatisら、Molecular Cloningを参照)によりプラスミドを精製し、このプラスミドをHindIII、EcoRI消化して得られるヒトSGLT2をコードするDNA断片を、発現ベクター-pcDNA3.1 (Invitrogen 社製)の同サイトにT4 DNAリガーゼ (Roche Diagnostics 社製)を用いてライゲーションし、クローニングした。ライゲーションしたクローンを、上記と同様に大腸菌JM109株のコンピテントセルに導入し、アンピシリンを含むLB培地中で増殖させ、Hanahanの方法によりヒトSGLT2発現ベクターを取得した。

2) ヒトSGLT2安定発現細胞の作製

ヒトSGLT2発現ベクターをLipofectamine2000 (Gibco 社製)を用いてC

HO-K1細胞に導入した。遺伝子導入後、細胞をペニシリン (50 IU/mL、大日本製薬社製)、ストレプトマイシン (50 μ g/mL、大日本製薬社製)、Geneticin (40 μ g/mL、Gibco 社製) と 10%ウシ胎児血清を含む Ham's F12 培地 (日本製薬社製) 中で、37°C、5%CO₂ 存在下で2週間ほど培養し、Geneticin 耐性のクローンを得た。これらのクローンの中からヒト SGLT2 を安定発現する細胞を、定常レベルに対するナトリウム存在下の糖取り込みの比活性を指標に選択し、取得した (糖取り込みの測定方法の詳細は次項以降参照)。

3) メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

ヒト SGLT2 安定発現 CHO 細胞の培地を除去し、1 ウェルあたり前処理用緩衝液 (塩化コリン 140 mM、塩化カリウム 2 mM、塩化カルシウム 1 mM、塩化マグネシウム 1 mM、2- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] エタンスルホン酸 10 mM、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン mM を含む緩衝液 pH 7.4) を 100 μ L 加え、37°C で 20 分間静置した。

試験化合物を含む取り込み用緩衝液 (塩化ナトリウム 140 mM、塩化カリウム 2 mM、塩化カルシウム 1 mM、塩化マグネシウム 1 mM、メチル- α -D-グルコピラノシド 50 μ M、2- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] エタンスルホン酸 10 mM、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン 5 mM を含む緩衝液 pH 7.4) 1000 μ L に 11 μ L のメチル- α -D- (U-14C) グルコピラノシド (Amersham Pharmacia Biotech 社製) を加え混合し、取り込み用緩衝液とした。対照群に試験化合物を含めない取り込み用緩衝液を調製した。また、試験化合物及びナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて 140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を同様に調製した。

前処理用緩衝液を除去し、取り込み用緩衝液を 1 ウェルあたり 25 μ L ずつ加え 37°C で 2 時間静置した。取り込み用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液 (塩化コリン 140 mM、塩化カリウム 2 mM、塩化カルシウム 1 mM、塩化マグネシウム 1 mM、メチル- α -D-グルコピラノシド 10 mM、2- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] エタンスルホン酸 10 mM、トリス (ヒド

ロキシメチル) アミノメタン 5 mM を含む緩衝液 pH 7.4) を 1 ウェルあたり 200 μ L ずつ加え、すぐに除去した。この洗浄操作を更に 1 回行い、0.5% ラウリル硫酸ナトリウムを 1 ウェルあたり 25 μ L ずつ加え、細胞を可溶化した。ここに 75 μ L のマイクロシンチ 40 (Packard 社製) を加えマイクロシンチレーションカウンタ トップカウンタ (Packard 社製) にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を 100% とし、取り込み量の 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値) を濃度-阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果、本発明化合物は、顕著な Na⁺-グルコース共輸送体阻害作用を示した。本発明の代表的化合物の IC₅₀ 値を、表 24 に示す。

(表 24)

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例 7	16	実施例 28	16
実施例 11	29	実施例 60	5.7
実施例 21	99	実施例 75	8.9
実施例 25	22		

(試験例 2)

[血糖降下作用確認試験]

実験動物として非絶食の KK-A^y マウス (日本クレア、雄性) を用いた。試験化合物を 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁させ、3 mg/10 mL の濃度とした。マウスの体重を測定し、試験化合物懸濁液を 10 mL/kg の用量で強制経口投与し、対照群には 0.5% メチルセルロース水溶液のみを投与した。1 群当たりの匹数は 6 匹とした。採血は薬物投与直前及び薬物投与後 1、2、4 及び 8 時間において尾静脈から行い、血糖値をグルコース CII テストワコー (和光純薬) を用いて測定した。血糖降下作用強度は、各試験化合物投与群の 0 から 8 時間での経時的血糖値より trapezoidal 法を用いて血糖値-時間曲線下面積 (AUC) を算出し、対照群のそれに対する降下の割合 (%) で表記した。

その結果、本発明化合物は強い血糖降下作用を示した。本発明の代表的化合物

の血糖降下作用を表25に示す。

(表25)

化合物	血糖降下作用 (%)
実施例28	46
実施例60	45

本発明化合物や、その製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mg、非経口で0.01～100mgであり、これを1回或いは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明化合物の経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような安価な潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶性剤又は溶解補助剤を含む有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりシロ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶性

剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油；エチルアルコールのようなアルコール類；ポリソルベート80（商品名）等がある。

このような組成物は、更に等強化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶性剤又は溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

(表 1)

Ref.	Structure	Data
1		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.63 (3H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.50 (1H, t), 7.59 (1H, t), 7.67-7.86 (4H, m), 7.96 (1H, s), 8.43 (1H, d), 9.67 (1H, d)
2		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.63 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.95-7.53 (8H, m), 8.14-8.17 (2H, m)
3		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.56 (3H, s), 2.93 (1H, s), 3.54-4.36 (8H, m), 4.40 (2H, s), 4.50-4.91 (6H, m), 6.87-7.56 (28H, m), 8.13 (3H, dd)
4		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.35 (3H, t), 1.42 (6H, d), 3.01 (2H, q), 3.22 (1H, q), 7.37 (1H, t), 7.46 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.35 (1H, d), 9.76 (1H, d)
5		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.30 (6H, d), 1.33 (3H, t), 2.95-3.05 (3H, q), 4.39 (2H, s), 6.96 (1H, t), 7.09-7.16 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.09-8.11 (2H, m)
6		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.24-1.29 (9H, t), 2.95-2.98 (3H, q), 3.55-5.01 (17H, m), 6.91-7.52 (26H, m), 7.60 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.16 (1H, d)
7		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.30 (3H, t), 2.27 (3H, s), 3.73 (3H, dd), 3.84-4.01 (5H, m), 4.10 (1H, t), 4.20 (1H, m), 4.52 (2H, m), 4.67 (2H, m), 4.91 (3H, m), 6.77 (1H, d), 6.98 (2H, m), 7.01 (1H, dd), 7.16-7.38 (19H, m)

(表 2)

Ref.	Structure	Data
8		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.34 (3H, t), 2.28 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.79 (4H, m), 3.96 (3H, m), 4.40 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.67 (2H, m), 4.63 (2H, m), 4.89 (2H, m), 4.95 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.90 (2H, m), 7.04 (1H, dd), 7.15-7.35 (19H, m)
9		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.43 (3H, t), 1.77 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.83 (1H, m), 4.01 (2H, q), 4.14 (1H, m), 4.27 (1H, dd), 4.93 (1H, d), 5.22 (1H, t), 5.35 (2H, m), 6.73 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.16 (1H, s)
10		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.46 (3H, t), 1.78 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.84 (1H, m), 4.05 (2H, q), 4.14 (1H, d), 4.27 (1H, dd), 4.46 (1H, ABq), 4.48 (1H, ABq), 4.87 (1H, m), 5.22 (1H, m), 5.35 (2H, m), 6.80 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.37 (1H, s)
11		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.53 (3H, s), 3.28 (6H, s), 3.84-4.15 (6H, m), 4.34-4.90 (8H, m), 5.36 (1H, s), 6.95 (2H, d), 7.15-7.38 (20H, m), 7.80 (1H, s)
12		ESI-MS(m/z): 673[M-H] ⁻
13		ESI-MS(m/z): 657[M-H] ⁻
14		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.41 (3H, s), 3.63 (2H, m), 3.76-3.83 (5H, m), 3.90 (3H, s), 4.41 (1H, d), 4.54-4.66 (4H, m), 4.86-4.94 (3H, m), 6.85 (2H, m), 7.15-7.36 (19H, m), 7.89 (1H, dd), 8.17 (1H, d)
15		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.39 (3H, s), 3.45 (1H, s), 3.62 (2H, m), 3.76-3.83 (4H, m), 4.37 (1H, d), 4.53-4.65 (5H, m), 4.86-4.94 (3H, m), 6.86 (2H, m), 7.15-7.34 (20H, m), 7.44 (1H, s)

(表 3)

Rf.	Structure	Data
16		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.37 (3H, s), 3.61 (2H, m), 3.80 (4H, m), 4.37 (1H, d), 4.48-4.66 (6H, m), 4.86-4.94 (3H, m), 6.88 (2H, m), 7.12-7.35 (20H, m), 7.51 (1H, s)
17		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.06 (1H, d), 3.36 (3H, s), 3.50 (1H, dd), 3.73 (1H, m), 3.82 (2H, m), 3.90 (1H, d), 4.05 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.48-4.67 (4H, m), 4.86 (1H, d), 4.92 (2H, s), 6.98 (2H, m), 7.20-7.37 (18H, m), 7.48 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.70 (1H, t)
18		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.36 (3H, s), 3.43 (1H, t), 3.57-3.97 (5H, m), 4.37-4.97 (10H, m), 5.11 (1H, d), 6.94-7.81 (23H, m)
19		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.39 (3H, s), 3.49 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.74-3.83 (4H, m), 4.33 (1H, d), 4.47-4.71 (7H, m), 4.87 (1H, d), 4.93 (2H, d), 6.88 (2H, m), 7.15-7.37 (18H, m), 7.67 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 9.97 (1H, s)
20		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.37 (3H, s), 3.50 (1H, d), 3.62 (1H, m), 3.77 (4H, m), 4.26 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.46 (2H, s), 4.55-4.72 (6H, m), 4.87 (1H, d), 4.90 (1H, d), 4.95 (1H, d), 6.91 (2H, m), 7.18-7.54 (21H, m)
21		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.37 (3H, s), 3.50 (1H, d), 3.60 (1H, m), 3.79 (5H, m), 4.24 (1H, d), 4.41-4.66 (8H, m), 4.86 (1H, d), 4.90 (1H, d), 4.95 (1H, d), 6.92 (2H, m), 7.18-7.41 (21H, m)
22		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.47 (1H, t), 3.48-3.81 (6H, m), 4.25-4.97 (8H, m), 6.90-7.42 (34H, m)

(表 4)

Rf.	Structure	Data
23		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.09 (9H, s), 3.47-3.80 (7H, m), 4.22-4.97 (8H, m), 4.88 (2H, s), 6.88-7.70 (34H, m) (1H, t)
24		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.47 (1H, t), 3.48-3.82 (7H, m), 4.25-4.97 (10H, m), 6.90-7.42 (24H, m)
25		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.48-3.82 (7H, m), 4.23-4.97 (10H, m), 6.91-7.48 (24H, m)
26		¹ H-NMR(CDCl ₃): 0.12 (6H, s), 0.96 (9H, s), 3.79 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.69 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.56 (1H, d)
27		¹ H-NMR(CDCl ₃): 0.93 (9H, s), 2.97 (1H, s), 3.54-4.13 (9H, m), 4.36-4.93 (10H, m), 6.61 (1H, d), 7.01-7.75 (22H, m)
28		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.14 (1H, t), 3.46-3.84 (7H, m), 3.89 (3H, s), 4.19-4.97 (10H, m), 6.88 (1H, d), 6.93-7.38 (22H, m)
29		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.49-3.88 (7H, m), 3.91 (3H, s), 4.17-4.96 (10H, m), 6.85-7.41 (23H, m)

(表 5)

Rf.	Structure	Data
30		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.03 (1H, s), 3.49-4.92 (14H, m), 6.97-7.79 (24H, m)
31		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.41-3.84 (7H, m), 4.19-4.97 (8H, m), 6.97-7.79 (24H, m)
32		¹ H-NMR(CDCl ₃): 0.84-1.55 (27H, m), 3.52-3.83 (7H, m), 4.21-4.96 (8H, m), 6.88-7.54 (24H, m)
33		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.45-3.86 (7H, m), 4.32-4.94 (8H, m), 6.86-7.93 (24H, m), 9.97 (1H, s)
34		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.48-3.83 (7H, m), 4.24-4.98 (8H, m), 5.26 (1H, d), 5.75 (1H, d), 6.74 (1H, m), 6.89-7.50 (24H, m)
35		¹ H-NMR(CDCl ₃): 0.92 (9H, s), 7.05 (1H, t), 7.18-7.24 (1H, m), 7.49 (1H, dd)
36		¹ H-NMR(CDCl ₃): 0.10 (6H, m), 0.94 (9H, s), 3.56-4.89 (17H, m), 6.92-7.60 (23H, m)

(表 6)

Rf.	Structure	Data
37		ESI-MS(m/z): 666[M+NH ₄] ⁺
38		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.60-4.00 (7H, m), 4.41-4.95 (10H, m), 6.90-7.51 (23H, m)
39		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.05 (1H, s), 3.48-4.15 (6H, m), 3.71 (3H, s), 4.50-4.92 (8H, m), 6.99-7.38 (23H, m)
40		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.40-4.19 (1H, m), 4.46-4.97 (7H, m), 6.90-7.35 (23H, m)
41		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.27-3.90 (6H, m), 3.79 (3H, s), 4.09 (1H, d), 6.97-7.01 (2H, m), 7.19 (1H, t)
42		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.88 (3H, t), 2.00 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.80-3.84 (1H, m), 4.15-5.33 (6H, m), 6.84 (1H, t), 6.99 (1H, t), 7.06 (1H, t)
43		¹ H-NMR(CDCl ₃): 0.87-1.56 (27H, m), 1.80 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.82-5.36 (7H, m), 6.83-6.95 (3H, m)

(表 7)

Rf.	Structure	Data
44		ESI-MS(m/z):320[M+H] ⁺
45		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.86 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.82-5.35 (7H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.46 (1H, d), 7.49 (1H, s)
46		¹ H-NMR(CDCl ₃):0.87-1.56 (27H, m), 1.78 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.82-5.36 (7H, m), 7.30-7.41 (4H, m)
47		¹ H-NMR(CDCl ₃):3.57-3.83 (6H, m), 3.76 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.03 (1H, d), 4.47-4.96 (8H, m), 6.42 (1H, s), 6.90-7.34 (20H, m), 7.56 (1H, s)
48		¹ H-NMR(CDCl ₃):3.33-3.75 (6H, m), 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.16 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.56 (1H, d), 4.66 (1H, d), 4.74 (1H, d), 6.55 (1H, s), 7.47 (1H, s)
49		¹ H-NMR(CDCl ₃):2.84 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.57-3.92 (7H, m), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.24-4.92 (8H, m), 6.43 (1H, s), 7.54 (1H, s)

(表 8)

Rf.	Structure	Data
50		¹ H-NMR(CDCl ₃):0.87 (9H, t), 0.96-1.50 (18H, m), 2.82 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.57-3.92 (7H, m), 3.75 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.18-4.94 (8H, m), 6.36 (1H, s), 7.25 (1H, s)
51		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.34 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.76 (1H, t), 3.04-3.08 (1H, m), 5.09 (2H, d), 7.14 (2H, d), 8.23 (2H, d)
52		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.33 (3H, s), 1.35 (3H, s), 3.04-3.07 (1H, m), 4.95 (2H, s), 7.14 (2H, d), 7.28 (2H, s), 8.23 (2H, d)
53		¹ H-NMR(CDCl ₃):4.98 (2H, s), 7.20 (2H, t), 7.37 (2H, s), 7.59 (1H, t), 8.30 (2H, d)
54		¹ H-NMR(CDCl ₃):0.97 (9H, t), 1.11-1.18 (6H, m), 1.27-1.38 (6H, m), 1.51-1.58 (6H, m), 3.96 (3H, s), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.74 (1H, t), 8.37 (1H, d), 9.58 (1H, d)
55		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.38-1.46 (6H, m), 1.80 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.83 (1H, ddd), 4.00-4.29 (6H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.18-5.38 (3H, m), 6.64 (1H, s), 6.86 (1H, s)
56		¹ H-NMR(CDCl ₃):1.41-1.48 (6H, m), 1.82 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.90 (1H, ddd), 4.02-4.30 (6H, m), 4.51 (1H, d), 4.62 (1H, d), 4.75-4.81 (1H, m), 5.20-5.42 (3H, m), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, s)

(表 9)

Rf.	Structure	Data
57		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.44 (3H, t), 1.81 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.04-2.08 (6H, m), 2.33 (3H, s), 3.78-4.28 (8H, m), 4.55-4.66 (1H, m), 5.17-5.38 (3H, m), 6.63 (1H, s), 6.85 (1H, s)
58		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.46 (3H, t), 1.82 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.88-4.30 (8H, m), 4.52 (1H, d), 4.63 (1H, d), 4.76-4.82 (1H, m), 5.21-5.41 (3H, m), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, s)
59		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.27 (3H, d), 3.56-3.66 (2H, m), 3.71-3.94 (5H, m), 4.44-4.68 (5H, m), 4.84-4.98 (3H, m), 6.87-7.37 (23H, m)
60		FAB-MS(m/z): 441[M+H] ⁺
61		EL-MS: 519[M] ⁺
62		FAB-MS(m/z): 503[M+H] ⁺
63		EL-MS: 581[M] ⁺

(表 10)

Rf.	Structure	Data
64		FAB-MS(m/z): 483[M+H] ⁺
65		FAB-MS(m/z): 562[M+H] ⁺
66		FAB-MS(m/z): 230[M+H] ⁺
67		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.16 (3H, s), 3.61 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.88-7.67 (2H, dd), 7.32-7.48 (6H, m)
68		FAB-MS(m/z): 404[M+H] ⁺
69		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.70-4.98 (19H, m), 6.89 (2H, d), 3.44 (3H, s), 7.08-7.63 (31H, m), 8.11 (2H, d)

(表 1 1)

Ex.	Structure	Data
1		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.55 (3H, s), 3.47-3.81 (7H, m), 4.11-4.32 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.51-4.93 (6H, m), 6.86-7.46 (28H, m), 7.49 (1H, s), 8.13 (2H, dd), ESI-MS(m/z): 567[M+H] ⁺
2		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 2.57 (3H, s), 3.14-3.43 (5H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 3.96 (1H, d), 4.35 (2H, s), 4.41-4.94 (4H, m), 6.99-7.21 (6H, m), 7.54 (1H, t), 7.60 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.34 (1H, d) EI-MS: 393[M-H] ⁻
3		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.24-1.29 (9H, t), 2.92-3.01 (3H, q), 3.40-4.94 (17H, m), 6.85-8.08 (27H, m), 7.50 (1H, s), 8.17 (1H, d) ESI-MS(m/z): 811[M+H] ⁺
4		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.30 (6H, d), 1.32 (3H, t), 2.99-3.04 (3H, q), 3.47-3.67 (4H, m), 3.82-3.92 (2H, ABq), 4.15 (1H, d), 4.43 (2H, s), 6.95 (1H, t), 7.18-7.28 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.15 (1H, s) EI-MS: 450[M] ⁺
5		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.46 (3H, t), 1.75 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.84 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.03 (2H, q), 4.15 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.92 (1H, m), 5.20 (1H, m), 5.35 (2H, m), 6.78 (1H, d), 6.89 (1H, s), 7.12 (1H, dd), 7.31 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.51 (1H, t), 7.70 (1H, t), 8.28 (1H, d), 9.52 (1H, d) ESI-MS(m/z): 651[M+H] ⁺
6		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.40 (3H, t), 3.39 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.60 (1H, t), 3.65 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.05 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.69 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.012 (1H, s), 7.15 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.75 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.50 (1H, d) ESI-MS(m/z): 469[M+H] ⁺

(表 1 2)

Ex.	Structure	Data
7		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.41 (3H, t), 2.13 (1H, brs), 2.54 (1H, brs), 2.79 (1H, brs), 2.97 (1H, brs), 3.55 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.81 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.02 (1H, dd), 4.10 (1H, dd), 4.30 (2H, s), 4.75 (1H, d), 6.84 (1H, d), 7.15 (5H, m), 7.39 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.52 (1H, t), 8.19 (2H, d) ESI-MS(m/z): 425[M+H] ⁺
8		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.39 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.74-3.84 (6H, m), 3.93 (3H, s), 4.33 (1H, d), 4.47-4.64 (5H, m), 4.84-4.95 (3H, m), 6.85 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.13-7.31 (21H, m), 7.45 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.67 (1H, m), 8.00 (1H, d), 9.51 (1H, d) ESI-MS(m/z): 813[M+H] ⁺
9		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 2.33 (3H, s), 3.66-3.92 (6H, m), 4.45 (1H, d), 4.53 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.05 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.46 (1H, t), 7.66 (1H, t), 8.18 (1H, d), 9.38 (1H, d) ESI-MS(m/z): 453[M+H] ⁺
10		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 2.32 (3H, s), 3.57-3.88 (3H, m), 4.35 (1H, d), 4.46 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.11 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.55 (1H, t), 7.68 (1H, t), 8.15 (1H, d), 9.33 (1H, d) ESI-MS(m/z): 438[M+H] ⁺
11		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 2.39 (3H, s), 3.41 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.87 (1H, d), 4.29 (2H, s), 4.45 (1H, d), 7.10 (6H, m), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.17 (2H, d) ESI-MS(m/z): 395[M+H] ⁺
12		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 2.28 (3H, s), 3.45 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82 (2H, m), 4.39 (3H, s), 4.55 (2H, d), 6.83 (1H, d), 6.94 (3H, d), 7.25 (4H, m), 7.33 (1H, t), 7.47 (1H, t), 7.68 (1H, t), 8.27 (1H, d), 9.38 (1H, d) ESI-MS(m/z): 543[M+H] ⁺

(表 15)

Ex.	Structure	Data
26		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.74-2.09 (12H, m), 3.82 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.11-4.27 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.91-5.36 (5H, m), 6.79-7.69 (7H, m), 4.92 (1H, m), 8.29 (1H, d), 9.53 (1H, d) ESI-MS(m/z): 637[M+H] ⁺
27		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.29-3.66 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.84 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.70 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.15 (1H, dd), 7.37-7.42 (1H, m), 7.49 (1H, t), 7.72 (1H, t), 8.28 (1H, d), 9.48 (1H, d) ESI-MS(m/z): 435[M+H] ⁺
28		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.36-3.90 (6H, m), 3.86 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.74 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.15-7.43 (6H, m), 7.54 (1H, t), 8.23 (2H, d) ESI-MS(m/z): 411[M+H] ⁺
29		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.49-3.89 (7H, m), 3.94 (3H, s), 4.09-4.95 (10H, m), 6.74-7.68 (24H, m), 7.94 (1H, d), 9.52 (1H, d) ESI-MS(m/z): 851[M+Na] ⁺
30		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.29-4.56 (15H, m), 6.79-7.18 (4H, m), 7.41 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.74 (1H, t), 8.28 (1H, d), 9.42 (1H, d) ESI-MS(m/z): 469[M+H] ⁺
31		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.30-4.50 (7H, m), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, s), 6.92-7.31 (6H, m), 7.48 (1H, t), 8.16 (2H, d) ESI-MS(m/z): 477[M+Na] ⁺
32		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.30-4.29 (7H, m), 3.83 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.94-7.29 (6H, m), 7.46 (1H, t), 8.16 (2H, d) ESI-MS(m/z): 411[M+H] ⁺

(表 16)

Ex.	Structure	Data
33		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.57-3.89 (7H, m), 3.69 (3H, s), 4.35 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.56-5.00 (6H, m), 6.95-7.76 (28H, m), 8.36 (1H, d) ESI-MS(m/z): 802[M+NH ₄] ⁺
34		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.44-3.76 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.89-3.92 (1H, m), 4.23 (1H, d), 7.37-7.88 (8H, m), 8.47 (1H, d), 9.29 (1H, d) ESI-MS(m/z): 442[M+NH ₄] ⁺
35		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.52-3.86 (5H, m), 3.89-4.11 (1H, m), 4.17 (1H, d), 7.33-7.88 (8H, m), 8.52 (1H, d), 9.25 (1H, d) ESI-MS(m/z): 409[M+H] ⁺
36		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.49-3.73 (2H, m), 4.14 (1H, d), 4.50 (1H, t), 4.88 (1H, d), 4.98 (2H, t), 7.23 (2H, t), 7.36 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.82 (2H, s), 7.96 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.38 (2H, d) ESI-MS(m/z): 367[M+H] ⁺
37		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.63 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.80-4.38 (4H, m), 4.17 (2H, s), 5.12 (1H, t), 5.22 (1H, t), 5.31 (1H, t), 7.11-7.32 (8H, m), 7.51 (1H, t), 8.20 (2H, d) ESI-MS(m/z): 549[M+H] ⁺
38		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.71 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.80-4.38 (4H, m), 4.57 (2H, s), 5.11 (1H, t), 5.22 (1H, t), 5.30 (1H, t), 6.84 (1H, s), 7.17-7.55 (6H, m), 7.72 (1H, t), 8.28 (1H, d), 9.35 (1H, d) ESI-MS(m/z): 589[M+H] ⁺
39		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 2.69 (3H, s), 3.30-3.87 (6H, m), 4.10 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.12-7.46 (4H, m), 7.49 (1H, t), 7.57 (1H, t), 7.79 (1H, t), 8.37 (1H, d), 9.30 (1H, d) ESI-MS(m/z): 423[M+H] ⁺

(表 17)

Ex.	Structure	Data
40		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.81 (3H, t), 1.67 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.04 (2H, dd), 3.60-4.36 (6H, m), 5.08-5.31 (3H, m), 6.99-7.51 (8H, m), 8.09 (1H, d), 8.20 (1H, d) ESI-MS(m/z): 577[M+H] ⁺
41		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.20 (3H, t), 3.07 (2H, dd), 3.30-3.88 (6H, m), 4.10 (1H, d), 4.31 (2H, s), 7.00-7.45 (8H, m), 8.08 (1H, d), 8.22 (1H, d) ESI-MS(m/z): 409[M+H] ⁺
42		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.08-3.12 (2H, m), 3.50-3.82 (9H, m), 3.95 (3H, s), 4.13-4.97 (8H, m), 6.88-7.39 (26H, m), 7.50 (1H, t), 7.66 (1H, t), 8.23 (1H, d), 9.53 (1H, d) ESI-MS(m/z): 830[M+NH ₄] ⁺
43		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.04 (2H, t), 3.30-3.89 (8H, m), 3.89 (3H, s), 4.11 (1H, d), 7.17-7.31 (5H, m), 7.48 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.78 (1H, t), 8.40 (1H, d), 9.44 (1H, d) ESI-MS(m/z): 453[M+H] ⁺
44		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.06-3.10 (2H, m), 3.30-3.89 (8H, m), 4.12 (1H, d), 7.18-7.34 (5H, m), 7.46 (1H, t), 7.53 (1H, t), 7.76 (1H, t), 8.39 (1H, d), 9.50 (1H, d) ESI-MS(m/z): 439[M+H] ⁺
45		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.11 (2H, t), 3.27-3.89 (8H, m), 4.11 (1H, d), 7.11-7.24 (7H, m), 7.33 (1H, s), 7.50 (1H, t), 8.20 (2H, d) ESI-MS(m/z): 395[M+H] ⁺
46		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.60-3.99 (7H, m), 3.91 (3H, s), 4.43-4.93 (10H, m), 6.85-7.44 (25H, m), 7.50 (1H, t), 7.68 (1H, t), 8.05 (1H, d), 9.51 (1H, d) ESI-MS(m/z): 834[M+NH ₄] ⁺

(表 18)

Ex.	Structure	Data
47		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.38-3.88 (6H, m), 3.93 (3H, s), 4.48-4.51 (1H, m), 4.57 (2H, s), 6.97 (1H, dd), 7.06 (1H, s), 7.14-7.18 (1H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, t), 7.80 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.46 (1H, d) ESI-MS(m/z): 457[M+H] ⁺
48		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.38-3.87 (6H, m), 4.49-4.50 (1H, m), 4.61 (2H, s), 6.96-7.56 (6H, m), 7.77 (1H, t), 8.34 (1H, d), 9.52 (1H, d) ESI-MS(m/z): 441[M+H] ⁺
49		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.34-3.88 (6H, m), 4.31 (2H, s), 4.49-4.83 (1H, m), 6.97-7.54 (6H, m), 8.20 (2H, d) ESI-MS(m/z): 399[M+H] ⁺
50		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.63 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.79-3.86 (1H, m), 4.09-5.31 (6H, m), 6.80-6.81 (3H, m), 7.11-7.16 (4H, m), 7.51 (1H, t), 8.20 (2H, d) ESI-MS(m/z): 579[M+H] ⁺
51		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.30-3.45 (4H, m), 3.69 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 3.85-3.89 (1H, m), 4.08 (1H, d), 4.29 (2H, s), 6.78 (1H, t), 6.85 (1H, t), 6.97 (1H, t), 7.11-7.16 (4H, m), 7.50 (1H, t), 8.19 (2H, d) ESI-MS(m/z): 433[M+Na] ⁺
52		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.42-3.93 (6H, m), 3.93 (3H, s), 4.18 (1H, d), 4.33 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.02-7.33 (8H, m), 7.42 (1H, t), 7.53 (1H, t), 7.73 (1H, t), 8.30 (1H, d), 9.48 (1H, d) ESI-MS(m/z): 527[M+H] ⁺
53		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.31-3.87 (6H, m), 4.05 (1H, d), 4.17 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.92-7.19 (9H, m), 7.40 (1H, t), 7.51 (1H, t), 7.73 (1H, t), 8.40 (1H, d), 9.51 (1H, d) ESI-MS(m/z): 513[M+H] ⁺

(表 19)

Ex.	Structure	Data
54		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.31-3.88 (6H, m), 4.06 (1H, d), 4.17 (2H, s), 4.42 (2H, s), 7.02-7.26 (12H, m), 7.48 (1H, t), 8.14 (1H, d), 8.24 (1H, d) ESI-MS(m/z): 471[M+H] ⁺
55		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.32 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.01-3.05 (1H, m), 3.79-3.83 (1H, m), 4.14-4.37 (5H, m), 5.11 (1H, t), 5.22 (1H, t), 5.29 (1H, t), 7.05 (2H, s), 7.08 (2H, d), 7.20-7.31 (4H, m), 8.13 (2H, d) ESI-MS(m/z): 591[M+H] ⁺
56		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.32 (3H, s), 1.34 (3H, s), 3.02-3.05 (1H, m), 3.37-3.88 (6H, m), 4.11 (1H, d), 4.29 (2H, s), 7.06 (2H, s), 7.10 (2H, d), 7.21-7.27 (3H, m), 7.36 (1H, s), 8.12 (2H, d) ESI-MS(m/z): 423[M+H] ⁺
57		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.32 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.01-3.05 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.78-3.81 (1H, m), 4.11-4.34 (3H, m), 4.26 (2H, s), 5.11 (1H, t), 5.22 (1H, t), 5.28 (1H, t), 6.78 (3H, m), 7.04 (2H, s), 7.06 (2H, d) ESI-MS(m/z): 621[M+H] ⁺
58		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.32 (3H, s), 1.34 (3H, s), 3.02-3.05 (1H, m), 3.36-3.43 (4H, m), 3.67 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 3.78 (1H, d), 3.85 (1H, dd), 4.08 (1H, d), 4.25 (2H, s), 6.77 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.96 (1H, s), 7.06 (2H, s), 7.11 (2H, d), 8.12 (2H, d) ESI-MS(m/z): 453[M+H] ⁺
59		¹ H-NMR(CDCl ₃): 2.81 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.431 (3H, s), 3.435 (3H, s), 3.53-3.88 (6H, m), 4.18-4.91 (8H, m), 4.26 (1H, d), 6.44 (1H, s), 7.10 (2H, t), 7.15 (2H, s), 7.23 (1H, brs), 7.47 (1H, t), 8.14 (2H, d) ESI-MS(m/z): 616[M] ⁺

(表 20)

Ex.	Structure	Data
60		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 2.03 (1H, t), 2.12 (1H, brs), 2.60 (1H, brs), 2.77 (3H, brs), 3.45-3.80 (6H, m), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.23-4.33 (2H, ABq), 4.69 (1H, d), 6.52 (1H, s), 7.12 (2H, t), 7.15 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.49 (1H, t), 8.17 (2H, d) ESI-MS(m/z): 440[M] ⁺
61		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.75 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.95 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.16 (1H, dd), 4.28 (1H, dd), 4.90 (1H, d), 5.08-5.18 (2H, m), 5.26 (1H, t), 5.40-5.54 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.30 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.46-7.55 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.15 (1H, d), 9.56 (1H, d) ESI-MS(m/z): 423[M+H] ⁺
62		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.83 (1H, d), 4.96 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.23 (1H, t), 7.34-7.40 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.62 (1H, t), 7.83 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.12 (1H, d), 9.45 (1H, d) ESI-MS(m/z): 453[M+H] ⁺
63		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.41-3.52 (2H, m), 3.57 (1H, t), 3.65-3.76 (2H, m), 3.89 (1H, dd), 4.00-4.03 (4H, m), 7.07-7.14 (4H, m), 7.40 (1H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.01 (1H, d), 8.10-8.18 (3H, m) FAB-MS(m/z): 461[M+H] ⁺
64		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.78 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.80-3.92 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.12 (1H, dd), 4.26 (1H, dd), 4.64 (2H, s), 4.82 (1H, d), 5.24 (1H, t), 5.35 (1H, t), 5.48 (1H, t), 6.59 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.25-7.40 (2H, m), 7.50 (1H, t), 7.66 (1H, t), 8.11 (1H, d), 9.52 (1H, d) FAB-MS(m/z): 667[M+H] ⁺
65		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.53 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.72 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.35-7.46 (2H, m), 7.57 (1H, t), 8.00 (1H, d), 9.45 (1H, d) FAB-MS(m/z): 499[M+H] ⁺

(表 2 1)

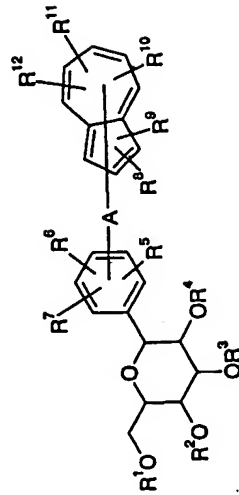
Ex.	Structure	Data
66		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.37-3.42 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.69 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.53 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.06-7.13 (4H, m), 7.37 (1H, d), 7.46 (1H, m), 8.12 (2H, d) FAB-MS(m/z): 441[M+H] ⁺
67		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.37 (3H, t), 2.98-3.10 (1H, m), 3.30-3.70 (8H, m), 4.05 (1H, d), 4.10 (1H, d), 4.58 (1H, d), 6.74 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.35 (1H, dd), 7.47 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 8.24 (1H, d), 9.46 (1H, d) FAB-MS(m/z): 497[M+H] ⁺
68		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.40 (3H, t), 3.07-3.16 (1H, m), 3.36-3.72 (5H, m), 3.74 (3H, s), 4.10 (2H, q), 4.30 (1H, d), 4.46 (1H, d), 4.59 (1H, d), 6.81 (1H, s), 7.09-7.18 (5H, m), 7.50 (1H, dd), 8.18 (2H, d) FAB-MS(m/z): 455[M+H] ⁺
69		¹ H-NMR(CDCl ₃): 1.39 (3H, t), 1.48 (3H, t), 1.78 (3H, s), 1.96-2.00 (9H, m), 3.42-4.33 (11H, m), 4.51-5.45 (5H, m), 6.73 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.72 (1H, t), 8.12 (1H, d), 9.54 (1H, d) FAB-MS(m/z): 695[M+H] ⁺
70		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.21 (3H, t), 1.31 (3H, t), 3.18-3.23 (1H, m), 3.32-3.63 (6H, m), 3.78-3.94 (5H, m), 4.02 (2H, q), 4.25 (1H, d), 4.44 (1H, d), 6.61 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.66 (1H, t), 8.19 (1H, d), 9.35 (1H, d) FAB-MS(m/z): 527[M+H] ⁺
71		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 1.23 (3H, t), 1.30 (3H, t), 2.98-3.06 (1H, m), 3.25-3.64 (5H, m), 3.87 (2H, q), 4.00 (2H, q), 4.19 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.48 (1H, d), 6.59 (1H, s), 6.98-7.07 (5H, m), 7.40 (1H, t), 8.08 (1H, d) FAB-MS(m/z): 469[M+H] ⁺
72		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.19-3.50 (4H, m), 3.60 (1H, dd), 3.75-3.85 (4H, m), 4.45-4.55 (3H, m), 6.83-7.04 (3H, m), 7.26-7.52 (3H, m), 7.60-7.74 (1H, m), 8.14-8.28 (1H, m), 9.29-9.41 (1H, m) FAB-MS(m/z): 457[M+H] ⁺

(表 2 2)

Ex.	Structure	Data
73		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.28-3.62 (5H, m), 3.77 (1H, dd), 4.24 (2H, s), 4.47 (1H, d), 6.96-7.17 (6H, m), 7.25-7.34 (1H, m), 7.40 (1H, d), 8.08 (2H, d) FAB-MS(m/z): 399[M+H] ⁺
74		¹ H-NMR(CDCl ₃): 3.58-3.97 (7H, m), 4.29-4.99 (12H, m), 6.85-7.49 (33H, m), 8.08 (2H, d) FAB-MS(m/z): 848[M+H] ⁺
75		¹ H-NMR(CD ₃ OD): 3.37-3.59 (4H, m), 3.70 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 4.23 (2H, s), 4.56 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.02-7.16 (5H, m), 7.29 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 8.17 (2H, d) FAB-MS(m/z): 397[M+H] ⁺

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるアズレン誘導体及びその塩、



(I)

(上記式 (I) 中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

R¹~R⁴: 同一又は異なって、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル、
-C(=O)-置換基を有しても良い低級アルキル、又は一置換基を有しても良い低級アルキレン-置換基を有しても良いアリール、
R⁵~R¹²: 同一又は異なって、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル、
ハロゲン原子、-OH、-O-置換基を有しても良い低級アルキル、一置換基を有しても良い低級アルキレン-OH、一置換基を有しても良い低級アルキレン-O-置換基を有しても良い低級アルキル、-O-置換基を有しても良い低級アルキレン-O-置換基を有しても良い低級アルキル、-O-置換基を有しても良い低級アルキレン-O-置換基を有しても良い低級アルキル、-O-置換基を有しても良い低級アルキレン-O-置換基を有しても良い低級アルキル、
ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、又は-C(=O)-置換基を有しても良い低級アルキル、
A: 結合、置換基を有しても良い低級アルキレン、(但し、-A-は、アズレンの1位~8位の何れの位置に結合していても良く、また、R⁵、R⁶及びR⁷のうちの何れか2つは、隣接する炭素原子と一体となって、ベンゼン環を形成していても良い。))

2. 前記式 (I) 中の記号R¹~R⁴で示される、置換基を有しても良い低級アルキル、-C(=O)-置換基を有しても良い低級アルキル、一置換基を有して

(表 23)

も良い低級アルキレン-置換基を有しても良いアリールが、それぞれ、低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、-低級アルキレン-アリールであり、また、前記式(I)中の記号R¹~R⁴で示される、置換基を有しても良い低級アルキル、-O-置換基を有しても良い低級アルキル、-置換基を有しても良い低級アルキレン-OH、-置換基を有しても良い低級アルキレン-O-置換基を有しても良い低級アルキル、-O-置換基を有しても良い低級アルキレン-O-置換基を有しても良い低級アルキル、-O-置換基を有しても良い低級アルキレン-O-置換基を有しても良い低級アルキル、-C(=O)-O-置換基を有しても良い低級アルキル、-置換基を有しても良い低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル、-O-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-アリール、-低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-O-C(=O)-低級アルキル、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-アリール、-低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-O-C(=O)-低級アルキル、-低級アルキル、-O-低級アルキルであり、さらに

前記式(I)中の記号Aで示される、置換基を有しても良い低級アルキレンが、低級アルキレン又はハロゲン置換低級アルキレンである請求の範囲第1項記載の低級アルキレン及びその塩、

3. 前記式(I)中の記号Aで示される基が、低級アルキレンである請求の範囲第1項又は第2項記載のアズレン誘導体及びその塩、

4. 前記式(I)中の記号Aで示される基が、メチレンである請求の範囲第3項記載のアズレン誘導体及びその塩、

5. 前記式(I)中の記号R¹~R⁴で示される基が、水素原子である請求の範囲第1項又は第2項記載のアズレン誘導体及びその塩、

6. 前記式(I)で示されるアズレン誘導体が、1,5-アンヒドロ-1-[3-(アズレン-2-イルメチル)-2-メトキシフェニル]ヘキシトール、1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-メトキシフェニル]ヘキシトール、1,5-アンヒドロ-1-[3-(アズレン-2-イルメチル)-5-メトキシフェニル]ヘキシトール、1,5-アンヒドロ-1-[3-(アズレン-2-イルメチル)-4-メトキシフェニル]ヘキシトール、1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-エトキシフェニル]ヘキシトール、1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズ

レン-2-イルメチル)-2-メチルフェニル]ヘキシトール、1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]ヘキシトール、1,5-アンヒドロ-1-[6-(アズレン-2-イルメチル)-2-フルオロフェニル]ヘキシトール、1,5-アンヒドロ-1-[5-(アズレン-2-イルメチル)-2,4-ジメトキシフェニル]ヘキシトール及び1,5-アンヒドロ-1-[4-(アズレン-2-イルメチル)-1-メトキシ-2-ナフチル]ヘキシトールからなる群から選ばれる少なくとも一種の化合物である請求の範囲第1項又は第2項記載のアズレン誘導体及びその塩、

7. 請求の範囲第1項又は第2項記載のアズレン誘導体又はその塩を含有する医薬組成物、

8. Na⁺-グルコース共輸送体阻害剤である請求の範囲第7項記載の医薬組成物、

9. 糖尿病の治療剤である請求の範囲第7項記載の医薬組成物、

10. Na⁺-グルコース共輸送体阻害剤又は糖尿病の治療剤の製造のための請求の範囲第1項又は第2項記載のアズレン誘導体又はその塩の使用、

11. 請求の範囲第1項又は第2項記載のアズレン誘導体又はその塩の治療有効量患者に投与することを含む、糖尿病の治療方法、

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D309/12, A61K31/351, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D309/12, A61K31/351, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/27128 A1 (BLISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 19 April, 2001 (19.04.01), Full text & JP 2003-511458 A & AU 200078483 A & BR 200014722 A & EP 1224195 A1 & KR 2002063876 A & NO 200201721 A & US 2002/137903 A1 & US 6414126 B1	1-10
A	US 2001/0041674 A1 (KOTOBUJIKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 15 November, 2001 (15.11.01), Full text & JP 2001-288178 A & GB 2359554 A	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

Special categories of cited documents:

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "B" earlier document but published on or after the international filing date
 "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search
20 October, 2003 (20.10.03)Date of mailing of the international search report
11 November, 2003 (11.11.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09668

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim
A	WO 98/31697 A1 (SANKYO CO., LTD.), 23 July, 1998 (23.07.98), Full text & AU 9860249 A	1-10
P, A	WO 02/083066 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 24 October, 2002 (24.10.02), Full text & US 2003/064935 A1	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09868

Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 3 of first sheet)
International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(b) for the following reasons:

☒ Claims Nos.: 11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
aim 11 pertains to method for treatment of the human body by therapy and
us relate to a subject matter which this International Searching Authority
not required to search.

☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such as
extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable
claims.

☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.

☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers
only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

mark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

tm PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/09868

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D309/12, A61K31/351, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00

B. 調査を行った分野
調査を行った最小額資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D309/12, A61K31/351, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00

最小額資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), COLD (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ *	引用文献名 及び一部 の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/27128 A1 (BLISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2001. 04. 19, 全文 & JP 2003-511458 A & AU 200078483 A & BR 200014722 A & EP 1224195 A1 & KR 2002063876 A & NO 200201721 A & US 2002/137903 A1 & US 6414126 B1	1-10
A	US 2001/0041674 A1 (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2001. 11. 15, 全文 & JP 2001-288178 A & GB 2359554 A	1-10

☒ C 種の統括にも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般技術水準を示すもの

「E」 国際出願日以前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に及ぼす文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

「&」 同一パテントファミリー文献

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 10. 03

国際調査報告の発送日

11.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JIP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁寄達室 (相限のある職員)

新 留 素 子

4P

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO3/09868
C (続き)	関連すると認められる文献	
引用文献のカテゴリ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 98/31697 A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED) 1998. 07. 23, 全文 & AU 9860249 A	1-10
P A	WO 02/083066 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2002. 10. 24, 全文 & US 2003/064935 A1	1-10

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO3/09868
第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き) 法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部に 成しなかった。 1. <input checked="" type="checkbox"/> 請求の範囲 1.1 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るもので、 つまり、 請求の範囲 1.1 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際 機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満た ない国際出願の部分に係るものである。つまり、 3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則5.4(a)の第2文及び第3文の 従って記載されていない。 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き) 次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。 1. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可 の範囲について作成した。 2. <input type="checkbox"/> 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができた。 追加調査手数料の納付を求めなかった。 3. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手 付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 4. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最 されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意 <input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。 <input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.